

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупина, Е.В. Ковалёва*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы

Широкая распространенность патологии околощитовидных желез и потребность в новых методах диагностики и лечения заставляет исследователей по всему миру все больше углубляться в патофизиологические механизмы. Ключевым гормоном, отвечающим за минеральные нарушения, является паратиреоидный гормон (ПТГ); кроме того, у человека имеется целое семейство сходных с ним по структуре молекул, приносящих свой вклад в поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза. К семейству относят ПТГ, паратгормонподобный пептид (ПТГпП) и тубероинфундибулярный пептид 39 (ТИП39, также известный как РТН2). Гены, кодирующие данные пептиды, имеют участки высокоомологичных областей аминокислот в N(амино)-концевых рецепторсвязывающих участках каждого члена семейства, а также сохранную структуру их организации, что, по-видимому, связано с наличием одного родоначального гена. Многообразие классических и «неклассических» эффектов позволяет расширить представление о данных субстанциях и рассматривать их в качестве гормонов, выходящих за пределы регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В обзоре представлена информация о структуре и биосинтезе этих пептидов, особенностях рецепторной передачи сигналов, а также о широком спектре их воздействия на организм человека.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, паратгормонподобный пептид, кальций, фосфорно-кальциевый гомеостаз, околощитовидные железы.

(Для цитирования: Мокрышева Н.Г., Крупина Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. Вестник РАМН. 2019;74(2):136–144. doi: 10.15690/vramn1104)

136

Введение

В настоящее время проблемам нарушений минерального обмена уделяется особое внимание. Большая распространенность патологии околощитовидных желез и потребность в новых методах диагностики и лечения заставляет исследователей по всему миру все больше углубляться в патофизиологические механизмы происходящих в организме процессов. Ключевым гормоном, отвечающим за минеральные нарушения, является паратиреоидный гормон (ПТГ), однако в организме человека имеется целое семейство сходных ему по структуре молекул, которые играют каждая свою роль в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза.

В семейство входят ПТГ, паратгормонподобный пептид (ПТГпП; parathyroid hormone-related protein, PTHrP) и тубероинфундибулярный пептид 39 (tuberoinfundibular peptide 39, TIP39, также известный как РТН2). Данные белки кодируются разными генами, но при этом имеют

схожие аминокислотные последовательности и связываются с одними и теми же рецепторами — рецепторами к ПТГ 1-го и 2-го типов (РТН1-R и РТН2-R) [1–3]. Эти пептиды отвечают в первую очередь за фосфорно-кальциевый и костно-минеральный обмен, а также участвуют в поддержании многих других процессов в организме.

ПТГ секретируется преимущественно околощитовидными железами и является ключевым гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен. Его небольшое количество также обнаружено в гипоталамусе, гипофизе и тимусе.

ПТГпП в отличие от ПТГ синтезируется в более широком спектре тканей, включая сердце, мозг, скелетные мышцы, мочевой пузырь, легкие, желчные протоки, печень, матку, семенники, иммунокомпетентные структуры и многие эндокринные органы, включая гипофиз и С-клетки щитовидной железы [4]. На сегодняшний день известно, что основная функция ПТГпП состоит

N.G. Mokrysheva, J.A. Kripinova, E.V. Kovaleva*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The Parathyroid Hormone and Peptides Like It. Literature Review

Wide prevalence of the parathyroid glands pathology and the need for new methods of diagnosis and treatment are forcing researchers all over the world to go more deeply into the pathophysiological mechanisms. A parathyroid hormone (PTH) is main cause of mineral disorders. In addition, humans have a family with similar in structure molecules that contribute to the maintenance of calcium and phosphate homeostasis. The family includes PTH, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and tuberoinfundibular peptide 39 (TIP39, also known as PTH2). The genes encoding these peptides have highly homologous amino acid regions in the N-(amino) terminal receptor-binding sites of each family member, as well as the preserved structure of their organization, which seems to be due to the presence of one parent gene. The variety of classical and “non-classical” effects allows to expand the understanding of these substances and consider them as hormones that go beyond the regulation of phosphorus-calcium metabolism. The review provides information on the structure and biosynthesis of these peptides, as well as a wide range of their effects on the human body.

Key words: parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, calcium, calcium and phosphate homeostasis, parathyroid glands.

(For citation: Mokrysheva NG, Kripinova JA, Kovaleva EV. The Parathyroid Hormone and Peptides Like It. Literature Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(2):136–144. doi: 10.15690/vramn1104)

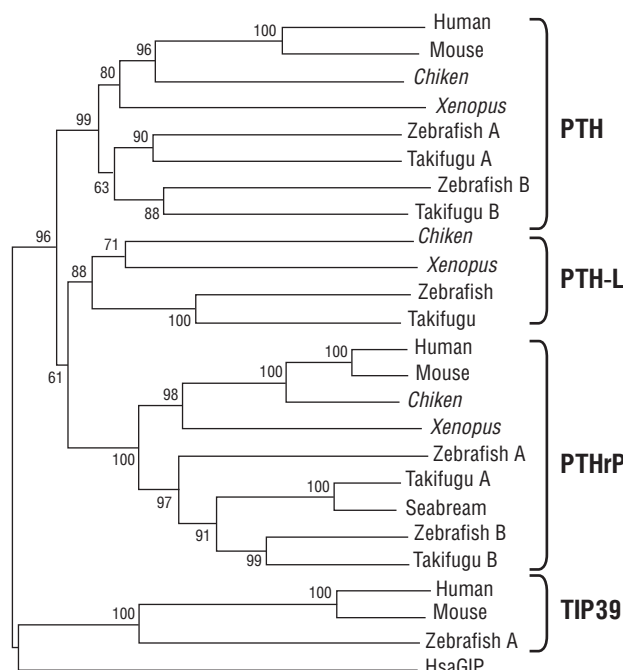


Рис. 1. Дендрограмма филогенетической иерархии семейства гена *PTH* среди различных видов (по [3])

в регулировании роста и дифференцировке хондроцитов в ростовых зонах длинных трубчатых костей.

TIP39 менее схож по аминокислотной последовательности с ПТГ и ПТГпП, однако имеет аналогичную трехмерную структуру; синтезируется в основном нейронами перивентрикулярного и заднего интраламнарного таламических ядер, которые являются частью супрафасцикулярного пространства (subparafascicular area, SPF) на каудальной части таламуса, и клетками медиального паралемнисческого ядра (paralemniscal nucleus, MPL) в заднелатеральной области моста. TIP39 выполняет роль нейроэндокринного фактора, модулирующего различные аспекты стресс-реакции, а также участвующего в контроле процессов терморегуляции [5].

В последние годы открыт новый член семейства — лиганд ПТГ (PTH-like ligand, PTH-L), обнаруженный у млекопитающих животных и рыб (рис. 1).

Все пептиды семейства генов *PTH* возникли одновременно с эволюцией позвоночных животных, возможно, из-за дублирования одного родоначального гена. В процессе эволюции семейство становилось меньше: в то время как рыбы, амфибии и птицы сохраняли все три гена — *PTHrP*, *PTH* и *PTH-L*, у млекопитающих остались *PTH*, *PTHrP* и утратился *PTH-L*. Последовательные сравнения разных генов выявляют участки высокомолекулярных областей аминокислот в N(амино)-концевых рецептор-связывающих участках каждого члена семейства, а также сохранение структурной организации генов. *PTHrP* демонстрирует самую сложную геномную организацию и межвидовую изменчивость, возможно, отражающую разнообразные функции ПТГпП в разных тканях [6–8].

Гены и биосинтез ПТГ и ПТГпП

Гены *PTHrP* и *PTH* связаны друг с другом и содержат идентичную экзон/интронную область, кодирующую пре-про-последовательности обоих пептидов. Более того, части обоих генов, кодирующие N-концевой участок мо-

лекул, являются высокомолекулярными. Так, первые 8 из 13 аминокислот идентичны, а последующая 21 аминокислота имеет аналогичную вторичную структуру. Эти сходные последовательности позволяют обоим белкам связываться и активировать один и тот же рецептор — PTH-R.

Ген ПТГ

PTH расположен на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.3-p15.1) и состоит из двух интронов (А и В) и трех экзонов (1, 2, 3). Ген и кодируемая мРНК приблизительно в 2 раза длиннее первично-продуцируемого гормона (пре-про-ПТГ) за счет длинных нетранслируемых областей (UTR), располагающихся на обоих концах.

Количество синтезированного ПТГ во многом зависит от событий, происходящих после транскрипции. Целый ряд факторов может регулировать транскрипцию *PTH* или стабильность мРНК, среди которых важными являются кальций, фосфор и кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).

Впервые влияние кальция на *PTH* продемонстрировано в исследовании R. Toribio с соавт., в котором было показано снижение экспрессии мРНК *PTH* в условиях высокого уровня кальция. При этом в ответ на снижение кальциемии наблюдается увеличение экспрессии мРНК *PTH* [9].

Также важным регулятором транскрипции *PTH* как *in vitro*, так и *in vivo* является активный метаболит витамина D (кальцитриол), который независимо от уровня кальция и фосфора снижает транскрипцию гена *PTH*. Выявлена равная концентрация мРНК рецептора к витамину D (VDR) в паратироцитах и клетках двенадцатиперстной кишки.

Гормоны, стимулирующие аденилатциклазу, повышают транскрипцию *PTH* благодаря наличию GRE-последовательности (cAMP-response element). Примером может служить увеличение экспрессии мРНК *PTH* в гиперпластических клетках околощитовидных желез в ответ на введение глюкокортикостероидов. В свою очередь, введение эстрогена в течение 24 ч овариэктомизированным крысам в 4 раза повышает экспрессию мРНК *PTH*. Идентифицированные в околощитовидных железах эстрогеновые рецепторы могут иметь важное значение для объяснения повышения заболеваемости мягкой формой первичного гиперпаратиреоза среди женщин в менопаузе.

Биосинтез ПТГ и его структура

Функциональная активность главных клеток околощитовидных желез связана с их особенностями микроскопического строения. Главная клетка — основная функциональная единица околощитовидных желез — отвечает за синтез и секрецию ПТГ. Секреторный цикл проходит в несколько фаз: покоя (Go), синтеза ПТГ (G1), упаковывания ПТГ, секреции ПТГ и далее вновь фаза покоя и т.д.

Для фазы покоя (Go), соответствующей неактивной главной клетке, характерно накопление гликогена и крупных липидных телец. В фазе синтеза (G1) в гладком эндоплазматическом ретикулеуме образуется хромогранин А и пре-про-ПТГ: по аналогии с другими пептидными гормонами ПТГ изначально синтезируется в виде молекулы-предшественника (пре-про-ПТГ), состоящей из 115 аминокислотных остатков. В следующей фазе пре-про-ПТГ своей сигнальной частью связывается с рецептором гладкого эндоплазматического ретикулеума, где пептидаза отщепляет 25 аминокислот и образует промежуточную форму — про-ПТГ [10]. В дальнейшем про-ПТГ транспортируется в аппарат Гольджи, где обра-

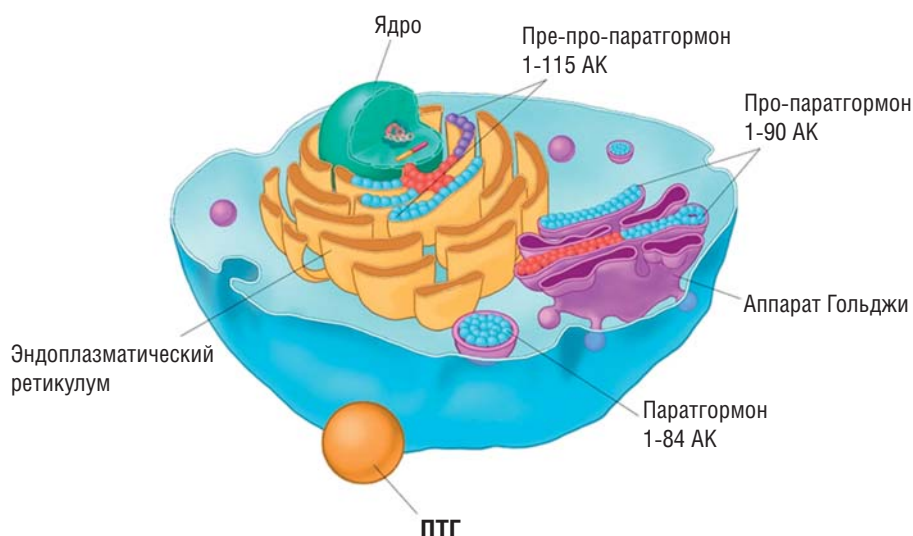


Рис. 2. Схематическое изображение биосинтеза паратиреоидного гормона

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, АК — аминокислота.

зуется зрелая молекула ПТГ (1–84) путем отщепления еще 6 аминокислот. С началом фазы упаковывания гладкий эндоплазматический ретикулум «рассеивается» по цитоплазме, и крупные секреторные гранулы с плотным ядром появляются в области аппарата Гольджи, постепенно продвигаясь к периферии. ПТГ и хромогранин А находятся в гладком эндоплазматическом ретикулуме и секреторных гранулах. В ряде исследований показано, что в фазу секреции гранулы, в которых хранится ПТГ, объединяются с лизосомами и совместно в ответ на внешние факторы (например, при снижении уровня кальция в сыворотке) секретируются из паратироцита. Затем снова наступает фаза покоя, в которую главная клетка вновь накапливает гликоген и комплекс липидных телец [11–15] (рис. 2).

Таким образом, основная роль пре-про-ПТГ — это обеспечение расщепления предшественника (предполагается, что в этом процессе участвует протеаза фурин) и внутриклеточный транспорт через гладкий эндоплазматический ретикулум в секреторные везикулы.

Интактный ПТГ (1–84) имеет короткий период полураспада — около 2 мин. Метаболизм ПТГ происходит главным образом в печени (60–70%), в меньшей степени в почках (20–30%) и других органах. Интактный ПТГ не только быстро удаляется из кровотока, но и быстро расщепляется на N-концевой (ПТГ; 1–34) и C-концевые фрагменты, имеющие больший период полураспада. Фрагмент ПТГ (1–34) схож с полноразмерной молекулой биологической активностью, обладает всеми структурными элементами, необходимыми для связывания и активации рецептора к ПТГ (PTH1R) и полностью обеспечивает весь спектр воздействия на минеральный обмен, что и ПТГ (1–84).

C-концевой фрагмент молекулы ПТГ (состоящий из 50 аминокислот), образующийся в результате метаболизма ПТГ (1–84) в печени, имеет более продолжительный период полураспада. У пациентов с хронической болезнью почек, особенно в терминальной стадии, наблюдается значительное повышение концентрации ПТГ в крови, в первую очередь за счет увеличенной циркуляции C-концевого фрагмента гормона.

Ген и биосинтез ПТГпП

Структура экзон/интронов *PTH* и *PTHrP*, кодирующих пре-про-последовательности и начальную часть зре-

лых пептидов, идентична. Человеческий ПТГпП кодируется одним геном *PTHrP*, располагающимся на коротком плече 12-й хромосомы, и имеет более сложное строение, чем ген *PTH*, который содержит 9 экзонов и 3 промотера [13, 16, 17].

Клонирование кДНК *PTHrP* позволило выявить поразительное сходство строения его с ДНК *PTH*. Это сходство объясняет способность ПТГпП связываться и активировать PTH1-R в костях, почках и тем самым вызывать гиперкальциемию при паранеопластических процессах [18].

ПТГпП имеет несколько изоформ (139, 141 или 173 аминокислот), которые в процессе трансляции преобразуются в секреторные формы биологически активных полипептидов: N-концевого домена (1–34 или 1–36), срединного фрагмента (mid-region) (38–94, 38–95 или 38–101) и C-концевого домена (107–139 или 102–141, «остеостатин») [19–21] (рис. 3).

Домен ПТГпП (1–34) активирует общий для ПТГ и ПТГпП PTH1-R. Срединный фрагмент (38–94) содержит сигнальный пептид ядерной локализации (nuclear localization signal, NLS), который ответственен за регуляцию транспорта кальция и клеточную пролиферацию. C-концевой домен, воздействуя на остеокласты и блокируя их пролиферацию, ингибирует резорбцию костной ткани [22].

Эпидермальный фактор роста [23], инсулиноподобный фактор роста [24] и трансформирующий фактор роста бета [25] стимулируют экспрессию гена *PTHrP*, активизируя транскрипцию генов через РАН-митогенактивирующую протеиназу (МАРК), а кальцитриол, андрогены и глюкокортикостероиды ее подавляют [26–28].

Биологические эффекты ПТГпП опосредуются двумя различными путями: с одной стороны, способностью N-концевого участка молекулы ПТГпП связываться с PTH1R, что обусловлено его паратгормонподобными эффектами на костную ткань и почки, с другой — менее известным путем транслокации ПТГпП в ядро клетки через срединный NLS, сходный по структуре и функции с регуляторными белками ретровирусов. ПТГпП идентифицирован в ядре нескольких типов клеток *in vivo* и *in vitro*, где данный белок вовлечен в последовательность клеточного цикла, дифференциацию клеток и апоптоз.

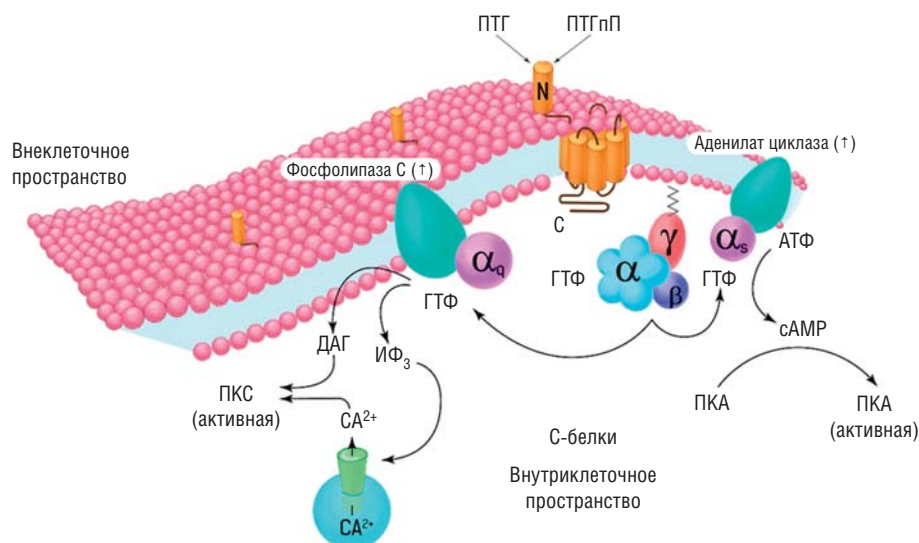


Рис. 3. Общий принцип сигнального пути PTH1-R (по [21])

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, ПТГпП — паратгормонподобный пептид, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, DAG — диацилглицерол, ИФ₃ — инозитол(1,4,5)-трифосфатаза, ПКС — протеинкиназа С, ПКА — протеинкиназа А, АТФ — аденозинтрифосфат.

Описано, что ПТГпП в ядре клетки связывается с РНК, а в некоторых клетках локализуется рядом с ядрышками, что указывает на возможность его участия в процессах трансляции на рибосомах. Именно второй сигнальный путь ПТГпП отвечает за пролиферацию хондроцитов [29, 30]. Накопление ПТГпП в ядре клетки происходит в фазе G₀/G₁ клеточного цикла, и его присутствие в цитоплазме в фазах подготовки к митозу и самого митоза (G₂/M) регулируется наличием клеточнозависимых киназ. Роль ПТГпП в ядре остается не до конца изученной, однако установлено, что он участвует в модификации прогрессирования клеточного цикла, дифференцировке клеток и апоптозе.

Центральная роль ПТГпП в физиологическом развитии скелета продемонстрирована на животных моделях с целенаправленным удалением NLS и С-концевых частей молекул, когда потомство с гомозиготной мутацией погибло в перинатальном периоде с фенотипом хондродисплазии. У данных животных наблюдалось снижение пролиферации хондроцитов, остеобластов, нейронов и клеток костного мозга, ускорение апоптоза и старения клеток. Эпифизарные пластины роста животных характеризовались снижением пролиферации хондроцитов и преждевременной их дифференцировкой до гипертрофии. У гетерозиготных животных в возрасте 8 недель развивалась остеопения. Таким образом, ядерный ПТГпП может играть важную роль в регуляции клеточной пролиферации и выживаемости, а также в поддержании жизнедеятельности стволовых клеток/клеток-предшественников или самообновлении [31].

Рецепторы к ПТГ и ПТГпП

ПТГ и ПТГпП связываются с рецептором паратиреоидного гормона 1-го типа (PTH1-R). PTH1-R относится к суперсемейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR) [32]. Он связывается и активируется как эндокринным лигандом ПТГ, так и паракринным ПТГпП. Как уже было отмечено, ПТГпП может связываться с рецептором на поверхности клетки и транслоцироваться в ее ядро. ПТГпП по ядерному пути передачи сигнала может функционировать и как паракринный, и как аутокринный фактор.

В то время как ключевыми функциями ПТГ являются регуляция кальция, фосфора, витамина D и анаболическое действие на костную ткань, ПТГпП регулирует развитие костной и хрящевой ткани, сердца, молочных желез и др. PTH1-R осуществляет эти эффекты в основном через активацию двух подтипов G-белков — G_s и G_q, которые регулируют активность аденилатциклазы и фосфолипазы C, контролирующей цикл цАМФ/протеинкиназа А (сАМР/РКА) и каскад инозитол-фосфат/протеинкиназа С (ИФ/РКС) соответственно [33] (см. рис. 3).

PTH1-R имеет большой внеклеточный N-концевой домен, состоящий из 180 аминокислот и играющий ключевую роль в связывании с С-частью ПТГ (1-34), юкстамембранную область (J), которая содержит внеклеточные петли и 7 трансмембранных спиралей и взаимодействует с N-концом гормона, а также внутриклеточный С-концевой «хвост».

Процесс взаимодействия ПТГ или ПТГпП с рецептором включает несколько последовательных этапов, где динамическое взаимодействие имеет решающее значение. Первоначально происходит связывание лиганда (L) с рецептором в неактивном состоянии (R), который активируется при конформации (R*). Затем активированный рецептор взаимодействует с G-белками с образованием переходного комплекса L—R*—G [21]. После связывания с лигандом рецептор меняет свою конформацию, способствуя связыванию с G-белками и стимулируя превращение гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат, вызывая диссоциацию α- и β-субъединиц. Gα_s через аденилатциклазу активирует протеинкиназу А. Gα_q активирует фосфолипазу C, способствующую расщеплению фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата на диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Затем инозитол-1,4,5-трифосфат активирует кальциевые каналы в мембранах эндоплазматического ретикула, способствуя высвобождению кальция в цитозоль. Увеличение кальция в цитозоле способствует транслокации протеинкиназы С в мембрану клетки и активации с помощью диацилглицерола. Активация разных внутриклеточных сигнальных путей приводит к различным ответным реакциям клеток, опосредованных стимуляцией PTH1-R.

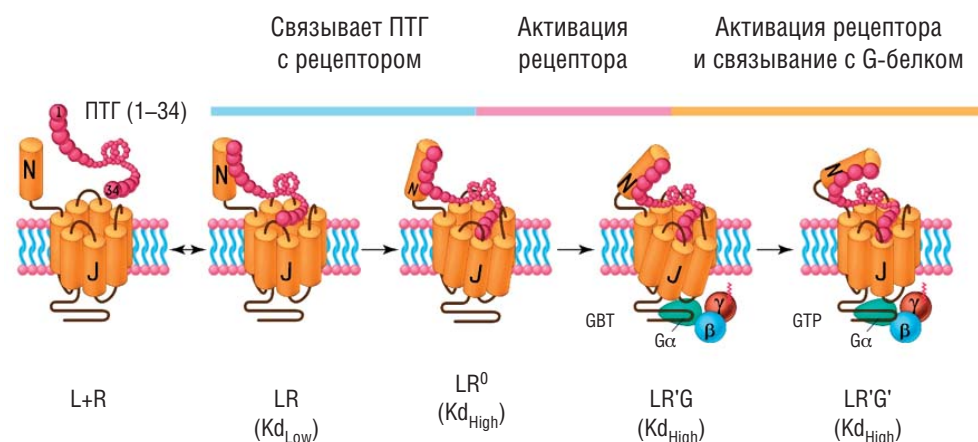


Рис. 4. Модель активации PTH1R: L — ПТГ; R — PTHR; LR⁰, LR*G и LR*G* — изменение конформации рецептора для активации G-белка (по [21])

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон.

Связывание лигандов как ПТГ (1-34), так и ПТГпП (1-36) с рецептором происходит в два этапа. Первый — быстрое связывание — представляет собой простое бимолекулярное взаимодействие агониста и N-домена PTH1-R, скорость которого линейно зависит от концентрации гормона. Напротив, медленный этап связывания характеризуется взаимодействием лиганда с J-доменом рецептора и представляет более сложный механизм, включая конформационные изменения как лиганда, так и рецептора [34].

Установлено, что G-PCR являются пространственно гибкими; различные по структуре лиганды избирательно стабилизируют разные рецепторные конформации и тем самым активируют различные сигнальные пути передачи информации.

PTH1-R может адаптироваться и принимать высокоаффинную конформацию, которая связывается с некоторыми лигандами с образованием комплексов, стабильных в присутствии негидролизуемого гуанозинтрифосфата. Эта высокоаффинная конформация рецептора, предположительно не связанная с гетеротримерным G-белком, носит название R₀, для того чтобы отличать его от конформации RG, связанной с G-белками [35] (рис. 4). Способность образовывать конформацию R₀, видимо, является общим свойством для семейства G-PCR, и впервые было описано S. Hoare и соавт. [36].

ПТГ (1-34) обладает большей селективностью к R₀, чем к RG, по сравнению с ПТГпП. Эта повышенная селективность к R₀ обеспечивает продолжительный ответ клетки и, что важнее, значимо более длительный гиперкальциемический и гиперфосфатемический эффекты, продемонстрированные в исследовании на мышах. Неясными остаются механизмы связывания R₀ с ПТГпП и обеспечение проявления его эффектов [37].

Имеются данные о том, что конформационная избирательность PTH1-R предполагает, что время и продолжительность действия ПТГ на кость могут контролироваться на уровне лигандорецепторного взаимодействия. Возможно, R₀-селективные лиганды посредством длительного взаимодействия с рецептором способствуют активации костной резорбции с развитием устойчивой гиперкальциемии, в то время как RG-селективные лиганды путем непродолжительного действия обладают анаболическим действием на кость [38].

Классические эффекты ПТГ

Костная ткань

Остеобласты и остециты (но не остеокласты) имеют PTH1-R, что обеспечивает как анаболическое, так и катаболическое действие гормона на костную ткань. Действие ПТГ может быть разграничено на раннюю (мобилизация кальция из костей для быстрого восстановления баланса с внеклеточной жидкостью) и позднюю (стимуляция синтеза костных ферментов, усиливающих резорбцию костной ткани) фазы. Первичной мишенью ПТГ в костях является остеобласт, на остеокласты же ПТГ действует опосредованно ввиду отсутствия на них PTH1-R. ПТГ, воздействуя на остеобласты, стимулирует секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов, что в свою очередь влияет на дифференцировку клеток-предшественников остеобластов и повышает метаболическую активность зрелых клеток. Последнее происходит за счет повышения синтеза коллагеназы, подавления синтеза коллагена, остеокальцина и щелочной фосфатазы [39]. Под воздействием ПТГ остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, в первую очередь интерлейкин 6, макрофагальный колониестимулирующий фактор и фактор дифференцировки остеокластов (лиганд остеопротегерина, он же RANKL), оказывающие мощное стимулирующее действие на дифференцировку и активацию остеокластов [40, 41].

Через PTH1-R, находящийся на мезенхимальной стволовой клетке, активируется сложный канонический Wnt-сигнальный путь, направляющий развитие клетки по пути остеобластогенеза и блокирующий хондро- и адипогенез. ПТГ влияет на фосфорилирование Wnt-корректора — протеина, связанного с липопротеином низкой плотности 6 (LRP6) и β-катенина, который представляет собой главный внутриклеточный компонент сигнального пути и регулирует транскрипцию генов. Активация PTH1-R на Т-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии Wnt10b, характеризующегося наиболее сильной стимуляцией костеобразования. Помимо этого, ПТГ тормозит экспрессию склеростина и dickkopf 1 (DKK1) — основных ингибиторов Wnt-сигнала в остеобластах и остеоцитах.

Под действием ПТГ в самих остеобластах и остеоцитах активируется Wnt-сигнальный путь, ведущий к повышению экспрессии остеопротегерина, который препятствует

связыванию RANK и RANKL, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов, блокируя, таким образом, резорбцию костной ткани.

Клетки, участвующие в разрушении костной ткани, также подвержены влиянию Wnt-лигандов: активация β -катенина в ранних предшественниках остеокластов способствует их пролиферации, тогда как на более поздних стадиях Wnt3a ингибирует остеокластогенез. В конце фазы резорбции костной ткани путем секреции Wnt-лигандов и других хемоаттрактантов остеокласты стимулируют локальную дифференцировку остеобластов [42].

Почки

В дистальном отделе нефрона расположены как PTH1-R, так и CaSR. Дистальные извитые каналы являются основным местом гормональной регуляции ПТГ, кальцитонина и кальцитриола. Абсорбция кальция в дистальном извитом канальце происходит всецело путем активного трансклеточного транспорта.

Таким образом, физиологические эффекты действия ПТГ на почки — это увеличение реабсорбции кальция в дистальных канальцах, увеличение экскреции фосфора и бикарбонатов, увеличение клиренса и объема мочи, увеличение активности 1 α -гидроксилазы. Также известно, что ПТГ усиливает реабсорбцию магния в дистальном канальце и в клетках мозговой части дистального извитого канальца [43, 44].

«Неклассические» эффекты ПТГ

Сердечно-сосудистая система

За счет активации PTH1-R в кардиомиоцитах под действием ПТГ стимулируются гипертрофические процессы в клетках с увеличением синтеза креатинкиназы и других протеинов, часто обнаруживаемых в гипертрофированном миокарде [45]. В данные процессы вовлечена протеинкиназа C, кальцийзависимая активность которой уменьшается под действием блокаторов кальциевых каналов [46]. Сила сердечных сокращений не меняется под непосредственным влиянием ПТГ, однако процесс сокращения кардиомиоцитов может быть изменен вследствие ослабления β -адренергической регуляции и увеличения коронарного кровотока [47].

Обнаруженная сравнительно недавно связь ПТГ с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, возможно, позволит в будущем открыть новые звенья в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы [48, 49].

Углеводный и жировой обмен

Большой интерес представляет изучение возможных механизмов взаимосвязи формально-кальциевого обмена с углеводным и жировым. Установлено, что физиологическое увеличение секреции ПТГ способствует увеличению внутриклеточного кальция в адипоцитах. Стимуляция PTH1-R приводит к трансформации белой жировой ткани в бурую. Обнаружено, что в сочетании с экспрессией генов термогенеза трансформация белой жировой ткани в бурую сопровождается увеличением потребления кислорода и расходом энергии жировой и мышечной тканями. Сокращение массы этих тканей начинается с активации PTH1-R, который стимулирует протеинкиназу A, что приводит к экспрессии генов термогенеза и кахексии (например, Ucp1 и atrogin-1 + MuRF1). Посредник в данном процессе пока не обнаружен. Также возможно влияние ПТГ на процесс дифференцировки адипоцитов, которые

имеют совместно с остеобластами общие клетки-предшественники, и увеличение массы тела.

Известно, что кальций участвует в процессе секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. ПТГ, являясь основным регулятором кальциевого обмена, вероятно, опосредованно может влиять и на состояние углеводного обмена [50].

ПТГпП и органы-мишени

Эпителиальные ткани

ПТГпП во время эмбриогенеза экспрессируется в эпителиальных клетках молочных желез и участвует в образовании первичной протоковой системы молочной железы и ее морфогенезе. Повышенная экспрессия отмечается также в пубертатный период и во время беременности. ПТГпП играет важную роль в дифференцировке клеток плода: установлена высокая экспрессия ПТГпП в костной ткани эмбриона, мозге, почках, легких, сердце, печени, тонком кишечнике, коже и скелетных мышцах [20, 51–53].

На фоне дефектов PTH1-R у человеческого эмбриона формируются множественные скелетные аномалии, приводящие к его гибели (Blomstrand-хондростеодистрофия). У плодов с хондродисплазией Blomstrand также нет ткани молочных/грудных желез, что подтверждает необходимость передачи сигналов от ПТГпП для их развития. В случае метафизарной хондродисплазии Янсена, обусловленной мутацией в гене *PTH1-R*, в результате блокирования дифференцировки хондроцитов развиваются специфические изменения внешности в виде низкорослости с деформациями конечностей и аномалиями костей лицевого отдела черепа [54].

Обнаружена высокая экспрессия ПТГпП в коже. Он подавляет пролиферацию эпидермиса и оказывает влияние на процесс дифференцировки кератиноцитов.

Соединительная ткань

PTH1-R экспрессируются в остеоцитах и остеобластах, но отсутствуют на остеокластах. ПТГпП играет ключевую роль в костеобразовании, способствуя формированию и сохранению остеобластов, а также в регуляции костной резорбции за счет индукции остеокластов. Влияние ПТГпП на костную ткань опосредуется через системы цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли и др.), а также систему остеопротегерин/RANKL. Угнетение экспрессии PTH1-R под влиянием глюкокортикоидов в мезенхимальных стволовых клетках человека может быть одним из механизмов стероидиндуцированной потери костной массы.

В мезенхимальной и хрящевой ткани ПТГпП повышает пролиферацию хондроцитов и ингибирует терминальную дифференцировку и апоптоз хондроцитов. Зона роста длинных трубчатых костей состоит из пролиферирующих и дифференцирующихся хондроцитов, которые постепенно трансформируются в гипертрофированные хондроциты. ПТГпП секретируется «незрелыми» хондроцитами в ответ на стимуляцию Indian hedgehog (IHH), который продуцируется дифференцированными хондробластами. ПТГпП в свою очередь активирует PTH1-R (путем стимуляции G α s, производством цАМФ и вследствие активности протеинкиназы A), расположенный на пролиферирующих и прегипертрофных клетках, для поддержания их пролиферации и замедления их скорости дифференцировки в гипертрофические клетки. Таким

образом, Indian hedgehog и ПТГпП действуют в локальной петле отрицательной обратной связи для регулирования скорости дифференцировки хондроцитов [55, 56].

ПТГпП играет центральную роль в процессе развития зубов. Так, ПТГпП продуцируется в эпителиальном эмалевом органе, а его рецепторы обнаружены в костной ткани, окружающей зуб, и в прилегающих структурах. ПТГпП выступает в роли сигнальной молекулы и стимулирует локальную резорбцию кости в зоне прорезывания зубов [57].

Сердечно-сосудистая система

Установлено влияние ПТГпП на силу и частоту сердечных сокращений, а также на гладкие мышцы и эндотелий сосудов. Высокие уровни экспрессии ПТГпП обнаружены в эндотелиоцитах коронарных сосудов, в миокарде, а также в эндотелиальных клетках сосудов легких, почек и др. Гладкомышечные клетки способны секретировать ПТГпП в ответ на механическую нагрузку или действие сосудосуживающих веществ (например, ангиотензина II). ПТГпП через взаимодействие с РТН1-R участвует в релаксации гладкомышечных клеток и их пролиферации (например, митогенстимулированная пролиферация клеток аорты под действием ПТГпП). Данный эффект опосредован за счет влияния ПТГпП на ядра клеток с эффектом замедления апоптоза клеток (более выражен в фазах G2 и M) [44, 58–60]. ПТГпП активирует протеинкиназу A кардиомиоцитов, тем самым улучшая сократительную способность сердечной мышцы.

Поджелудочная железа

Все клетки в островках Лангерганса поджелудочной железы продуцируют ПТГпП, а β -клетки реагируют на ПТГпП, активируя фосфолипазу C и внутриклеточный транспорт кальция. Сверхэкспрессия ПТГпП в β -клетках поджелудочной железы приводит к увеличению их массы, гиперинсулинемии и гипогликемии из-за увеличения пролиферации, производства инсулина и ингибирования апоптоза. ПТГпП также индуцирует пролиферацию и улучшает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в культивируемых человеческих β -клетках, стимулируя путь от РТН1-R, который включает РКС- ζ , cyclin E и cdk2. В недавних экспериментах ежедневные подкожные инъекции ПТГпП (1-36) увеличивали пролиферацию β -клеток в островках поджелудочной железы мыши *in vivo* и улучшали толерантность к глюкозе, т.е. введение ПТГпП может оказаться полезным при поддержании массы островковых клеток и лечении сахарного диабета [60].

ПТГпП при онкологии

ПТГпП, секретируемый клетками злокачественных опухолей, приводит к резорбции костной ткани, а также стимулирует секрецию локальных факторов роста, которые в свою очередь повышают продукцию ПТГпП. При избыточном попадании ПТГпП в общий кровоток он начинает действовать аналогично ПТГ, воздействуя на рецепторы РТН1-R в костной ткани и почках, усугубляя гиперкальциемию. Многообразие эффектов ПТГпП суммировано в табл.

Заключение

Семейство ПТГ является филогенетически древней структурой, имеющей общего предка и изменяющейся

Таблица. Органы-мишени и предполагаемые биологические эффекты паратгормонподобного пептида

Органы и ткани, с рецепторами которых взаимодействует ПТГпП	Эффекты
Мезенхимальная и хрящевая ткань	Повышает пролиферацию хондроцитов; ингибирует терминальную дифференцировку и апоптоз хондроцитов
Костная ткань (остеокласты и остеобласты)	Стимулирует или ингибирует резорбцию
<i>Мышечная ткань</i>	
Гладкая мускулатура (миометрий, сосуды, мочевого пузыря)	Секретируется в ответ на растяжение, расслабляет гладкую мускулатуру
Сердечная мышца	Положительный хронотропный эффект; косвенное положительное инотропное действие; кардиопротекция
Скелетная мускулатура	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к паратгормонподобному пептиду (ПТГпП)
<i>Эпителиальные ткани</i>	
Молочная железа	Индукцирует морфогенез; секретируется в молоко; насыщает молоко необходимым для новорожденного количеством кальция
Эпидермис	Высокая экспрессия в коже; обладает способностью подавлять пролиферацию эпидермиса, оказывая влияние на процесс дифференциации кератиноцитов
Волосной фолликул	Ингибирует анаген
Кишечник	Регулирует тонус мышечного слоя, перистальтику
Желудок	Экспрессия ПТГпП обнаружена в париетальных клетках. Гастрин индуцирует дифференцировку ПТГпП мРНК в изоформы. При раке желудка доказана высокая экспрессия ПТГпП
Зубы	Иницирует активность остеокластов в зоне прорезывания зубов, способствуя формированию пути для выдвижения зуба
<i>Эндокринные ткани</i>	
Околощитовидные железы	Плацентарный перенос кальция
Поджелудочная железа	Увеличивает клеточную пролиферацию и секрецию инсулина, ингибирует апоптоз
Гипофиз	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к ПТГпП
Щитовидная железа	Неизвестно. Обнаружены рецепторы к ПТГпП
<i>Прочие ткани</i>	
Плацента	Содержит специфический ПТГпП — рецептор, участвующий в переносе кальция к плоду (кальциевый гомеостаз у эмбриона)
Центральная нервная система	ПТГпП выделяется из мозжечковых звездчатых нейронов в ответ на активацию кальциевых каналов L-типа; вероятно, влияет на выживание нейронов. Найдены рецепторы в мозжечке, гиппокампе, гипоталамусе

под действием эволюции у разных животных. Большое разнообразие молекул, ответственных за поддержание кальциевого гомеостаза, еще раз подтверждает сложный механизм его регуляции.

Нам еще предстоит оценить весь масштаб и влияние семейства ПТГ на различные клетки и ткани в организме человека, однако уже сейчас многообразие эффектов позволяет определить их как группу пептидов с широким спектром действия. При этом экспрессия PTH1R/PTH2R во многих тканях определяет перспективу изучения семейства ПТГ и их роли в большинстве процессов жизнедеятельности организма.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Pinheiro PL, Cardoso JC, Power DM, Canário AV. Functional characterization and evolution of PTH/PTHrP receptors: insights from the chicken. *BMC Evol Biol.* 2012;12(1):110. doi: 10.1186/1471-2148-12-110.
- Guerreiro PM, Renfro JL, Power DM, Canario AV. The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(2):R679–696. doi: 10.1152/ajpregu.00480.2006.
- Pinheiro PL, Cardoso JC, Gomes AS, et al. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol Biol.* 2010;10:373. doi: 10.1186/1471-2148-10-373.
- Asa SL, Henderson J, Goltzman D, Drucker DJ. Parathyroid hormone-like peptide in normal and neoplastic human endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(5):1112–1118. doi: 10.1210/jcem-71-5-1112.
- John MR, Arai M, Rubin DA, et al. Identification and characterization of the murine and human gene encoding the tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Endocrinology.* 2002;143(3):1047–1057. doi: 10.1210/endo.143.3.8698.
- Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):666–678. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.069.
- Papasani MR, Gensure RC, Yan Y-L, et al. Identification and characterization of the zebrafish and fugu genes encoding tuberoinfundibular peptide 39. *Endocrinology.* 2004;145(11):5294–5304. doi: 10.1210/en.2004-0159.
- Naveh-Many T. Molecular biology of the parathyroid [Internet]. Landes Bioscience; 2005. Available from: <http://bookre.org/reader?file=679469>.
- Toribio RE, Kohn CW, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone (PTH) secretion, PTH mRNA and calcium-sensing receptor mRNA expression in equine parathyroid cells, and effects of interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor- α on equine parathyroid cell function. *J Mol Endocrinol.* 2003;31(3):609–620. doi: 10.1677/jme.0.0310609.
- Sakwe AM, Engstrom A, Larsson M, Rask L. Biosynthesis and secretion of parathyroid hormone are sensitive to proteasome inhibitors in dispersed bovine parathyroid cells. *J Biol Chem.* 2002;277(20):17687–1795. doi: 10.1074/jbc.M108576200.
- Brewer HB, Ronan R. Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970;67(4):1862–1869. doi: 10.1073/pnas.67.4.1862.
- Cohn DV, Macgregor RR, Chu LL, et al. Calcemic fraction-A: biosynthetic peptide precursor of parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(6):1521–1525. doi: 10.1073/pnas.69.6.1521.
- Kemper B, Habener JF, Potts JT, Rich A. Proparathyroid hormone: identification of a biosynthetic precursor to parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(3):643–647. doi: 10.1073/pnas.69.3.643.
- Habener JF, Amherdt M, Ravazzola M, Orci L. Parathyroid hormone biosynthesis. Correlation of conversion of biosynthetic precursors with intracellular protein migration as determined by electron microscope autoradiography. *J Cell Biol.* 1979;80(3):715–731. doi: 10.1083/jcb.80.3.715.
- Kemper B, Habener JF, Mulligan RC, et al. Pre-proparathyroid hormone: a direct translation product of parathyroid messenger RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(9):3731–3735. doi: 10.1073/pnas.71.9.3731.
- Yasuda T, Banville D, Hendy GN, Goltzman D. Characterization of the human parathyroid hormone-like peptide gene. Functional and evolutionary aspects. *J Biol Chem.* 1989;264(13):7720–7725.
- Liu Y, Ibrahim AS, Tay B-H, et al. Parathyroid hormone gene family in a cartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2613–2623. doi: 10.1002/jbmr.178.
- Kremer R, Li J, Camirand A, Karaplis AC. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) in tumor progression. *Adv Exp Med Biol.* 2011;720:145–160. doi: 10.1007/978-1-4614-0254-1_12.
- Gardella TJ, Vilardaga J-P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors — family B G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310–337. doi: 10.1124/pr.114.009464.
- Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947–2956. doi: 10.1210/jc.2012-2142.
- Vilardaga J-P, Romero G, Friedman PA, Gardella TJ. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2011;68(1):1–13. doi: 10.1007/s00018-010-0465-9.
- Zuscik MJ, O'Keefe RJ, Gunter TE, et al. Parathyroid hormone-related peptide regulation of chick tibial growth plate chondrocyte maturation requires protein kinase A. *J Orthop Res.* 2002;20(5):1079–1090. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00027-X.
- Boras-Granic K, VanHouten J, Hiremath M, Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein is not required for normal ductal or alveolar development in the post-natal mammary gland. *PLoS One.* 2011;6(11):e27278–e27278. doi: 10.1371/journal.pone.0027278.
- Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem.* 1987;262(15):7151–7156.
- Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, et al. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev.* 2003;24(6):765–781. doi: 10.1210/er.2000-0026.
- El Abdaimi K, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R. Expression and regulation of parathyroid hormone-related peptide in normal and malignant melanocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(4):C1230–1238. doi: 10.1152/ajpcell.2000.279.4.C1230.
- Kakonen S-M, Selander KS, Chirgwin JM, et al. Transforming growth factor- β stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24571–24578. doi: 10.1074/jbc.M202561200.
- Pizzi H, Gladu J, Carpio L, et al. Androgen regulation of parathyroid hormone-related peptide production in human prostate cancer cells. *Endocrinology.* 2003;144(3):858–867. doi: 10.1210/en.2002-220754.
- Jans DA, Thomas RJ, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. *Vitam Horm.* 2003;66:345–384. doi: 10.1016/s0083-6729(03)01010-0.
- de Miguel F, Fiaschi-Taesch N, Lopez-Talavera JC, et al. The C-terminal region of PTHrP, in addition to the nuclear localization

- signal, is essential for the intracrine stimulation of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2001;142(9):4096–4105. doi: 10.1210/endo.142.9.8388.
31. Henderson JE, Amizuka N, Warshawsky H, et al. Nucleolar localization of parathyroid hormone-related peptide enhances survival of chondrocytes under conditions that promote apoptotic cell death. *Mol Cell Biol*. 1995;15(8):4064–4075. doi: 10.1128/mcb.15.8.4064.
 32. Gardella TJ, Juppner H. Interaction of PTH and PTHrP with their receptors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1(4):317–329.
 33. Reid IR, Civitelli R, Avioli LV, Hruska KA. Parathyroid hormone depresses cytosolic pH and DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Am J Physiol*. 1988;255(1 Pt 1):E9–15. doi: 10.1152/ajpendo.1988.255.1.E9.
 34. Castro M, Nikolaev VO, Palm D, et al. Turn-on switch in parathyroid hormone receptor by a two-step parathyroid hormone binding mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(44):16084–16089. doi: 10.1073/pnas.0503942102.
 35. Dean T, Vilardaga J-P, Potts JT, Gardella TJ. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2008;22(1):156–166. doi: 10.1210/me.2007-0274.
 36. Hoare SR, Sullivan SK, Schwarz DA, et al. Ligand affinity for amino-terminal and juxtamembrane domains of the corticotropin releasing factor type I receptor: regulation by G-protein and nonpeptide antagonists. *Biochemistry (Mosc)*. 2004;43(13):3996–4011. doi: 10.1021/bi036110a.
 37. Vilardaga J-P, Bunemann M, Krasel C, et al. Measurement of the millisecond activation switch of G protein-coupled receptors in living cells. *Nat Biotechnol*. 2003;21(7):807–812. doi: 10.1038/nbt838.
 38. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1492–1501. doi: 10.1359/jbmr.070518.
 39. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, et al. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology*. 2001;142(10):4349–4356. doi: 10.1210/endo.142.10.8436.
 40. Li X, Qin L, Bergenstock M, et al. Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. *J Biol Chem*. 2007;282(45):33098–33106. doi: 10.1074/jbc.M611781200.
 41. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem*. 2005;280(16):16163–16169. doi: 10.1074/jbc.M412713200.
 42. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013;54(2):250–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016.
 43. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(4):1387–1391. doi: 10.1073/pnas.95.4.1387.
 44. Halapas A, Diamanti-Kandarakis E, Kremastinos D, Koutsilieris M. The PTHrP/PTH.1-R bioregulation system in cardiac hypertrophy: possible therapeutic implications. *Vivo Athens Greece*. 2006;20(6B):837–844.
 45. Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J*. 1995;310(Pt 2):439–444. doi: 10.1042/bj3100439.
 46. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(2):49–54. doi: 10.14797/mdcj-13-2-49.
 47. Ogino K, Burkoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1995;136(7):3024–3030. doi: 10.1210/endo.136.7.7789328.
 48. Fischer E, Hannemann A, Rettig R, et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):965–971. doi: 10.1210/jc.2013-3214.
 49. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20–31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016.
 50. Thomas SS, Mitch WE. Parathyroid hormone stimulates adipose tissue browning: a pathway to muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(3):153–157. doi: 10.1097/MCO.0000000000000357.
 51. Van Houten J, Dann P, McGeoch G, et al. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. *J Clin Invest*. 2004;113(4):598–608. doi: 10.1172/JCI18776.
 52. Wysolmerski JJ, Cormier S, Philbrick WM, et al. Absence of functional type 1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1788–1794. doi: 10.1210/jc.86.4.1788.
 53. Calvi LM, Schipani E. The PTH/PTHrP receptor in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(8):545–554. doi: 10.1007/BF03343773.
 54. Nissenson RA. Parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor mutations in human chondrodysplasia. *Endocrinology*. 1998;139(12):4753–4755. doi: 10.1210/endo.139.12.6454.
 55. Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:1–13. doi: 10.1196/annals.1346.002.
 56. Marino R. Growth plate biology: new insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(1):9–13. doi: 10.1097/MED.0b013e3283423df9.
 57. Ono W, Sakagami N, Nishimori S, et al. Parathyroid hormone receptor signalling in osterix-expressing mesenchymal progenitors is essential for tooth root formation. *Nat Commun*. 2016;7:11277. doi: 10.1038/ncomms11277.
 58. Song GJ, Fiaschi-Taesch N, Bisello A. Endogenous parathyroid hormone-related protein regulates the expression of PTH type 1 receptor and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*. 2009;23(10):1681–1690. doi: 10.1210/me.2009-0098.
 59. Stuart WD, Maeda S, Khara P, et al. Parathyroid hormone-related protein induces G1 phase growth arrest of vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(1):E60–67. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.1.E60.
 60. Mozar A, Lin H, Williams K, et al. Parathyroid hormone-related peptide (1–36) Enhances beta-cell regeneration and increases beta cell mass in a mouse model of partial pancreatectomy. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158414. doi: 10.1371/journal.pone.0158414.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Ковалёва Елена Владимировна, аспирант [Elena V. Kovaleva, postgraduate student]

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; тел.: +7 (495) 500-00-63, e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com, SPIN-код: 7387-6791, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9258-2591

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, Sc.D., prof.];

e-mail: parathyroid.enc@gmail.com, SPIN-код: 5624-3875, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9717-9742

Крупникова Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; e-mail: j.krupinova@gmail.com, SPIN-код: 6279-8247,

ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7963-5022